

УДК 616.921.5-084-08

ГРИПФЕРОН (АЛЬФА-2-ІНТЕРФЕРОН) У ПРОФІЛАКТИЦІ Й ЛІКУВАННІ ГРИПУ ТА ГРВІ

Мальцев В. І., Казимирко В. К.

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Ключові слова: грип, ГРВІ, грипферон.

Надзвичайно актуальною залишається проблема профілактики грипу, гострих респіраторних вірусних інфекцій, що є по суті сезонними епідеміями і завдають населенню і країні значних економічних збитків (епідемія грипу 2000—2001 років в Україні завдала державі збитків на 395 млн гривень). Страждають найбільше діти і люди похилого віку, хворі з імунodefіцитами, хронічною соматичною патологією — захворюваннями легень, печінки, нирок, цукровим діабетом, злоякісними захворюваннями [18]. Проблемою запобігання ГРВІ займаються не тільки інфекціоністи, а й лікарі іншого фаху, насамперед терапевти.

З метою профілактики ГРВІ застосовують вакцинацію, імунomodulatory і індуктори інтерферонів, препарати інтерферону.

Вакцинація є ефективним методом профілактики ГРВІ [32, 33, 37], але має істотні недоліки: а) її потрібно проводити за 2—3 тижні до епідемії; б) вона проводиться тільки проти певних штамів; в) вакцинація може виявитися неефективною внаслідок мутації вірусів. У той час, як існує понад 170 штамів збудників грипу, вакцинація є ефективною стосовно 3-х. Вакцинацію не проводять дітям до 7 років, жінкам під час вагітності і в період лактації, при імунodefіцитах, гіперчутливості до вакцини [6].

Як імунomodulatory застосовують вітаміни (С, Е, бета-каротин), мікроелементи — селен, цинк [4, 8, 23, 24, 26, 30, 42], індуктори інтерферону — аміксин, циклоферон [1, 3, 10, 11, 13, 14, 22, 41], дибазол, дипіридамола (курантил) [3, 10, 11].

Індуктори інтерферону активізують механізми природного противірусного захисту [13]. Ефективність профілактики ГРВІ аміксином і циклофероном становить до 80% [41], такою ж є профілактична ефективність дибазолу [10] і трохи вищою (до 90%) — дипіридамола [10, 11]. Дибазол не призначають людям похилого віку, дипіридамола — дітям до 12 років, жінкам під час вагітності й у період лактації.

Зниження захворюваності на ГРВІ спостерігається тільки після тривалого (понад 6 місяців) застосування комплексу вітамінів і мінералів [23].

Найбільшу ефективність, з погляду профілактики ГРВІ, мають інтерферони, котрі є складовою ланкою механізму природного противірусного захисту. З трьох класів (альфа-, бета- і гамма-інтерферони) найвиразнішу противірусну активність виявляють альфа-інтерферони, що виробляються В-лімфоцитами, нульовими лімфоцитами, макрофагами і підвищують ефективність розпізнавання антигенів, посилюють фагоцитоз, цитолітичні функції, елімінацію збудників і антигенів [2, 12]. Альфа-інтерферон пригнічує синтез макромолекул, що беруть участь у реплікації компонентів вірусу, в утворенні повного віріона, підвищує цитотоксичний ефект Т-кілерів, ефективність НК-клітин, макрофагів, впливає на гуморальні чинники імунітету. Він ініціює синтез ферментів, що запобігають реплікації РНК вірусу, синтезу білків вірусу, активізує ендонуклеазу, що розщеплює РНК вірусу і зумовлює його деградацію. Інтерферонова система протистоїть вірусній інфекції, виконує функції нейромодуляції, регуляції та ін. [5]. У 20% здорової (умовно) популяції населення вироблення інтерферону знижене (К. Г. Гуревич, 2001). Причиною зниження вважають стрес, дефіцит вітамінів, мінералів, генетичні чинники [4, 14, 29]. Це й вимагає застосування інтерферонів як замісної терапії для профілактики й лікування сезонних епідемій ГРВІ. Її перевага перед вакцинацією полягає в тому, що інтерферони є засобом екстреного застосування і їхня дія не залежить від штаму вірусів [21, 38].

Нині застосовують препарати рекомбінантного інтерферону, що не мають недоліку людського лейкоцитарного інтерферону (ЛЛІ) — можливості передачі вірусних інфекцій (гепатиту, імунodefіциту людини), алергізації. Рекомбінантні інтерферони протипоказані хворим з автоімунними захворюваннями, потрібно обережно призначати їх жінкам у період вагітності та лактації [6]. У разі інтраназального введення вони справляють як місцеву, так і центральну дію, мобілізуючи противірусний захист [5, 13], для активації клітин імунної системи потрібна мінімальна кількість препарату, ефекти системного введення не спостерігаються. Застосовують їх з появою перших симптомів хвороби чи

відразу після контакту з хворим на ГРВІ. Якщо зараження відбулося, інтерферони у 80% випадків запобігають клінічним проявам захворювання [19].

Інтраназальне введення інтерферонів для профілактики грипу має переваги перед вакцинацією [31]. При побутових контактах у разі застосування плацебо клінічна маніфестація ГРВІ спостерігається в 55% хворих, а за умови інтраназального застосування інтерферону — менш як у 13% [27]. За даними [25], у такій ситуації ефективність інтерферону становить 79%. Призначення інтерферону інтраназально добровольцям, яких заражали риновірусом, запобігало розвитку хвороби в 90% пацієнтів, плацебо не справляло ефекту [28]. Застосування інтерферону інтраназально протягом 4 днів під час епідемії грипу зменшило захворюваність на 75% [34]. Хоч і є дані про те, що інтраназальне профілактичне застосування інтерферону протягом двох місяців у період епідемії ГРВІ було ефективним у 76% випадків [35], однак тривале інтраназальне застосування інтерферону є недоцільним. Воно супроводжується пригніченням вироблення ендogenous інтерферону за принципом зворотного зв'язку [5], тобто розвитком імуноінтерферонодефіциту і зниженням резистентності щодо вірусів [39]. Оптимальними є 5-денні курси, у тому числі повторні [5]. За даними [17], ефективність рекомбінантного альфа-інтерферону перевищує ефективність ЛЛІ і в разі профілактичного застосування становить 87%. Якщо зараження відбулося, тривалість клінічних симптомів скорочується і їхня виразність зменшується [16].

У лікуванні вірусних інфекцій для внутрішньом'язового введення використовують реаферон, віферон (містить у своєму складі інтерферон альфа-2b, вітамін Е, аскорбінову кислоту). Другий препарат застосовують також для лікування бактеріальної, хламідійної інфекції. Новою лікарською формою інтерферону альфа-2b є грипферон, котрий застосовують для профілактики та лікування грипу, ГРВІ. Уведення крапель грипферону в ніс створює захисний місцевий бар'єр проти вірусів грипу А і В, парагрипу, риновірусів, реовірусів, аденовірусів та ін.

Грипферон являє собою суміш рекомбінантної (отриманої генно-інженерним способом, без використання крові людини) форми альфа-2b-інтерферону з полівінілпіролідом, поліетиленоксидом і трилоном В. У 1 мл препарату міститься не менш як 10 000 МО. Грипферон, оскільки його отримано методом генної інженерії, а не виділенням з крові людини, не несе загрози передачі ВІЛ-інфекції, вірусів гепатиту В, С, цитомегаловірусів та ін. Генна інженерія дає змогу здешевити препарат. Додатки полівінілпіролідону, поліетиленоксиду, трилону В зберігають стабільність розчину протягом 2 років.

Вони також подовжують тривалість контакту інтерферону зі слизовою оболонкою носа. У разі інтраназального введення препарату (на відміну від парентерального) антитіла не утворюються.

Грипферон призначають для профілактики та лікування грипу й ГРВІ дітям віком від 1 року і дорослим на перших стадіях захворювання. З появою перших ознак захворювання на грип чи ГРВІ грипферон закапують у ніс: дітям від 1 до 3 років по 2 краплі в кожний носовий хід 3 рази на день (одноразова доза 2 000 МО, добова — 6 000 МО); дітям від 3 до 14 років по 2 краплі в кожний носовий хід 4 рази на день (одноразова доза 2 000 МО, добова — 8 000 МО); дорослим уводять по 3 краплі в кожний носовий хід через 3—4 години (одноразова доза 3 000 МО, добова — до 24 000 МО). Тривалість курсу 5 днів.

Завдяки застосуванню грипферону дітям віком 6—10 років вдалося знизити захворюваність на грип та інші ГРВІ на 38,2% і запобігти розвитку тяжкого перебігу захворювання: ГРВІ середньої тяжкості відзначали в 2 рази рідше порівняно з контрольною групою (С. А. Крамарев із співавт., 2001). Легкий перебіг ГРВІ автори відзначали в 66,7% хворих, у контрольній групі 21,4%. Названі автори призначали дітям по 2 краплі в кожний носовий хід 2 рази на добу протягом 7 днів з подальшою перервою на 14 днів і повторним профілактичним курсом за тією ж схемою. Застосування грипферону швидко усуває такі симптоми, як риніт, кашель, біль і відчуття подразнення в горлі, міалгію, пропасницю. Зникнення клінічних проявів ГРВІ спостерігається у 2—2,5 рази частіше, ніж за традиційної симптоматичної терапії. Завдяки застосуванню грипферону не відзначається розвитку госпітальних респіраторних інфекцій (Л. В. Феліксова із співавт., 2001). У період сезонного підвищення рівня захворюваності на грип і ГРВІ грипферон справляє виразний профілактичний ефект в організованих колективах, що забезпечує зниження захворюваності в 2,4—3,5 рази (В. І. Шумилов із співавт., 2000). З метою профілактики грипферон можна застосовувати відповідно до вікової норми 2 рази на день протягом усього періоду контакту з хворим. За потреби профілактичні курси повторюють. Після процедури доцільно масажувати крила носа для рівномірного розподілу препарату в порожнині носа.

Побічних реакцій на застосування грипферону не спостерігалось. Протипоказання: індивідуальна непереносність, тяжкі форми алергійних захворювань. Не рекомендовано застосування вагітним (дослідження не проводилися). Препарат не комбінують з інтраназальними судинозвужувальними засобами, оскільки і він справляє протианібріотичний ефект (В. Маргітич, 2002).

Грипферон знайшов широке застосування в системі залізниць Російської Федерації (А. С. Добро-

хотов, 2002). Завдяки його застосуванню вдалося більш як у 2 рази знизити захворюваність працівників залізничної галузі. Таким чином, арсенал засобів профілактики й лікування гострих респіраторних вірусних інфекцій поповнився останніми

роками ще одним високоєфективним засобом — грипфероном. Він може стати засобом індивідуального захисту працівників залізниці України, допоможе знизити економічні втрати, уникати перебоїв у роботі залізничного транспорту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Галабов А. С., Мاستикова М. Дипиридамо́л — индуктор интерферона // *Acta Virol.* — 1982. — Vol. 26. — P. 137—147.
2. Григорян С. С., Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М., 1996. — С. 147—155.
3. Гуревич К. Г., Лобанова Е. Г. Биохимическая фармакология дипиридамо́ла (Курантила): механизмы действия, клиническое применение. // *Кардиология.* — 2000. — Т. 42. — № 12. — С. 87—91.
4. Гуревич К. Г. Нарушения обмена микроэлементов и их коррекция. // *Фарматека.* — 2001. — № 3. — С. 45—53.
5. Ершов Ф. И. Система интерферона в норме и при патологии. — М.: Медицина, 1996. — 239 с.
6. Крылов Ю. Ф. РЛС. Энциклопедия лекарств. — М.: РЛС-2001, 2001. — 1503 с.
7. Поволотский И. Л., Кривоухатская Л. Д. Влияние дибазола и аскорбиновой кислоты на антивирусную активность человеческого интерферона в культуре клеток // *Антибиотики.* — 1989. — Т. 24. — № 4. — С. 291—294.
8. Подколзин А. А., Донцов В. И. Факторы малой интенсивности в биоактивации и иммунокоррекции. — М.: Панаас-Аэро, 1995. — 195 с.
9. Семенов Т. А., Перепелкин В. С., Прозоровский С. В. Теоретические и профилактические аспекты профилактики инфекционных заболеваний // *Воен.-мед. журн.* — 1996. — Т. 317. — № 8. — С. 40—43.
10. Слепушкин А. Н. и др. О тактике применения иммуномодулятора Курантила для неспецифической профилактики острых респираторных заболеваний (ОРЗ) на промышленных предприятиях / А. Н. Слепушкин, Г. И. Федорова, Т. П. Кучеренко, И. Г. Бирюкова // *Вирусные инфекции.* — Екатеринбург, 1993. — С. 62—66.
11. Слепушкин А. Н., Федорова Г. И. Клиническое применение дипиридамо́ла (Курантила) для профилактики острых респираторных заболеваний // *Клин. фармакология и терапия.* — 2000. — Т. 9. — № 1. — С. 39—41.
12. Сорокин А. М., Чекнев С. Б., Кузнецов В. П. Иммуномодулирующая активность отечественных медицинских препаратов интерферона-альфа // *Иммунология.* — 1991. — С. 17—20.
13. Суркина И. Д. Индуцирующие интерферон эффекты дипиридамо́ла: противовирусные и регуляторные // *Терапевт. арх.* — 2000. — Т. 72. — № 8. — С. 61—64.
14. Суркина И. Д. и др. Применение дипиридамо́ла (Курантила) для коррекции стресс-индуцированных нарушений интерферонгенеза и профилактики инфекционных заболеваний / И. Д. Суркина, Е. П. Готовцева, К. Г. Гуревич, П. Н. Учакин // *Клин. фармакология и терапия.* — 2000. — Т. 9. — № 2. — С. 39—43.
15. Суркина И. Д. и др. Дипиридамо́л в лечении рецидивирующих стресс-индуцированных оппортунистических инфекционных заболеваний / И. Д. Суркина, Е. П. Готов-

16. Феликсова Л. и др. Гриппферон у детей, больных ОРВИ / Л. Феликсова, В. Шебекова, Е. Целипанова, Н. Михайлова, П. Гапонюк // *Врач.* — 2001. — № 1. — С. 40—41.
17. Шумилов В. И., Шевцов В. А., Лобов С. П. Грипп и ОРВИ: неспецифическая профилактика с использованием генно-инженерного альфа-2 интерферона и его новых форм // *Лечащий врач.* — 2000. — № 9. — С. 20—21.
18. Brydak L. B., Machala M. Humoral immune response to influenza vaccination in patients from high risk groups // *Drugs.* — 2000. — Vol. 60. — N 1. — P. 35—53.
19. Cantell K. Development of antiviral therapy with alpha interferon: promises, false hopes and accomplishments // *Ann. Med.* — 1995. — Vol. 27. — N 1. — P. 23—28.
20. Darlow B. A. et al. The effect of selenium supplementation on outcome in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. The New Zealand Neonatal Study Group / B. A. Darlow, C. C. Winterborn, T. E. Inder, P. J. Graham, J. E. Harding, P. J. Weston, N. C. Austin, D. E. Elder, N. Mogridge, I. H. Buss, K. B. Stuils // *J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 136. — N 4. — P. 473—480.
21. Finter N. B. et al. The use of interferon-alpha in virus infections / N. B. Finter, S. Chapman, P. Dowd, J. M. Johnston, V. Manna, N. Sarantis, N. Sheron, G. Scott, S. Phua, P. B. Tatum // *Drugs.* — 1991. — Vol. 42. — N 5. — P. 749—765.
22. Galabov A. S., Mastikova M. Dipyrindamole induces interferon in man // *Biomed. Pharmacother.* — 1984. — Vol. 38. — P. 413—414.
23. Girodon F. et al. Effect of micronutrient supplementation on infection in institutionalised elderly subjects: a controlled trial / F. Girodon, M. Lombard, P. Galan, P. Brunet-Lecomte, A. L. Monget, J. Arnaud, P. Preziosi, S. Hercberg // *Ann. Nut. Methab.* — 1997. — Vol. 41. — N 2. — P. 98—107.
24. Girodon F. et al. Im-pact of trace elements and vitamin supplementation on immunity and infection in institutionalized elderly patients: a randomized controlled trial. MIN.VIT.AOX. geriatric network / F. Girodon, P. Galan, A. L. Monget, M. S. Boutron-Runault, P. Brunet-Lecomte, P. Preziosi, J. Arnaud, J. C. Manuguerra // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 159. — N 7. — P. 748—754.
25. Hayden F. G. et al. Prevention of natural colds by contact prophylaxis with intranasal alpha-2-interferon / F. G. Hayden, J. K. Albrecht, D. L. Kaiser, J. M. Gwaltney Jr. // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — N 2. — P. 71—75.
26. Hercberg S. et al. Background and rationale behind the SU.VI.MAX study, a prevention trial using nutritional dose of a combination of antioxidant vitamins and minerals to reduce cardiovascular diseases and cancer. Supplementation et Min-éraux Antioxydants study / S. Hercberg, P. Galan, P. Preziosi, A. M. Roussel, J. Arnaud, M. J. Richard, D. Malvi, A. Paul-Dauphin, S. Briancon, A. Favier // *Int J. Vitam. Nutr. Res.* — 1998. — Vol.

68. — N 1. — P. 3—20.

27. *Herzong C. et al.* Intranasal interferon (rIFN-alpha A, Ro 22-8181) for contact prophylaxis against common cold: a randomized, double-blind and placebo-controlled filed study / C. Herzong, R. Berger, M. Fernex, K. Friesecke, L. Havas, M. Just, U. C. Dubach // *Antiviral Res.* — 1986. — Vol. 6. — P. 171—176.

28. *Higgins P.G. et al.* Interferon-beta ser as prophylaxis against experimental rhinovirus infection in volunteers / P. G. Higgins, W. Al-Nahib, J. Wilman, D. A. Tyrrell // *J. Interferon Res.* — 1986. — Vol. 6. — N 2. — P. 153—159.

29. *Horisberger M. A.* Interferon's, Mx genes, and resistance to influenza virus // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* — 1995. — Vol. 152. — N 4. — P. 67—71.

30. *Johnson M. A., Porter K. H.* Micronutrient supplementation and infection in institutionalized elders // *Nutr. Res.* — 1997. — Vol. 55. — N 11. — Pt 1. P. 400—404.

31. *Kneyber M. C., Moll H. A., de Groot R.* Treatment and prevention of respiratory virus infection // *Eur. J. Pediatr.* — 2000. — Vol. 159. — N 6. — P. 399—411.

32. *Kumpulainen V., Makela M.* Influenza vaccination among healthy employees: a cost-benefit analysis // *Scand. J. Infect. Dis.* — 1997. — Vol. 29. — N 2. — P. 181—185.

33. *Lutticken D.* Viral disease of the immune system and strategies to control infectious bursal disease by vaccination // *Acta Vet. Hung.* — 1997. — Vol. 45. — N 3. — P. 239—249.

34. *Monto A. S. et al.* Intranasal interferon-alpha-2beta for seasonal prophylaxis of respiratory infection / A. S. Monto, T. C.

Shope, S. A. Schwartz, J. K. Albrecht // *J. Infect. Dis.* — 1986. — Vol. 154. — N 1. — P. 128—133.

35. *Monto A. S., Albrecht J. K., Schwartz S. A.* Demonstration of dose response relationship in seasonal prophylaxis of respiratory infections with alpha-2beta interferon's // *Atimicrob. Agents Chemother.* — 1988. — Vol. 32. — N 1. — P. 47—50.

36. *Monto A. S.* The clinical efficacy of influenza vaccination // *Pharma-cogenomics.* — 1996. — Vol. 9. — Suppl. 3. — P. 16—25.

37. *Plotkin S. A.* Vaccination against the major infectious diseases // *C. R. Acad. Sci. III.* — 1999. — Vol. 322. — N 11. — P. 943—951.

38. *Saravolac E.G., Sabula D., Crist C. et al.* Immunoprophylactic strategies against respiratory influenza virus infection // *Vaccine.* — 2001. — Vol. 19. — N 17—19. — P. 2227—2232.

39. *Scott G. M., Onwubalili J. K., Robinson J. A. et al.* Tolerance of one-month intranasal interferon // *J. Med. Virol.* — 1985. — Vol. 17. — N 5. — P. 99—106.

40. *Siscovick D. S., Raghunathan T. E., Lin D. et al.* Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest // *Am. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 152. — N 7. — P. 674—677.

41. *Tazulakhova E. B., Parshina O. V., Guseva T. S. et al.* Russian experience in screening, analysis, and clinical application of novel interferon inducers // *J. Interferon Citokine Res.* — 2001. — Vol. 21. — N 2. — P. 65—73.

42. *Umata M., West C. E., Haidar J. et al.* Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomized controlled trial // *Lancet.* — 2000. — Vol. 355. — P. 2021—2026.

ГРИППФЕРОН (АЛЬФА-2-ИНТЕРФЕРОН) В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГРИППА И ОРВИ

Мальцев В. И., Казимирко В. К.

В статье содержится информация о новом препарате «Гриппферон», который представляет собой альфа-2b-интерферон, полученный генно-инженерным способом. Препарат является альтернативой вакцинации против гриппа. Он применяется для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у детей от 1 года и у взрослых. Высокая терапевтическая и профилактическая эффективность гриппферона подтверждена результатами клинических исследований.

GRIPPFERONE (ALFA-2-INTERFERONE) IN PREVENTION AND TREATMENT OF GRIPPE AND ARVI

Maltsev V. I., Kazimirko V. K.

The article contains the information of novelty drug — grippferone, which is alfa-2-interferone. It was synthesized by mode gene engineering. The drug is alternative of vaccine prevention opposite to grippe. It use for children (from 1 year old) and adults for prevention and treatment the grippe and ARVI. In results clinical investigations was prove high therapeutics and prophylactic effect.